(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 503 215**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/40	(2006.01)
A61K 9/70	(2006.01)
A61K 47/10	(2006.01)
A61K 47/20	(2006.01)
A61K 47/22	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2011** **E 11731785 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014** **EP 2524692**

(54) Título: **Parche adhesivo analgésico antiinflamatorio para uso externo**

(30) Prioridad:

07.01.2010 JP 2010002188

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.10.2014

(73) Titular/es:

TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD. (50.0%)
567, Sanbonmatsu
Higashikagawa-shi, Kagawa 769-2695, JP y
IBSA INSTITUT BIOCHIMIQUE SA (50.0%)

(72) Inventor/es:

SHIBATA, TAIKI;
MABUCHI, YUICHIRO;
HATTORI, KENICHI y
KAMAKURA, TAKASHI

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 503 215 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Parche adhesivo analgésico antiinflamatorio para uso externo

Campo técnico

La presente invención se refiere a un parche oleoso que contiene diclofenaco con hidroxietilpirrolidina que tiene excelente absorción transdérmica y estabilidad de dicho fármaco así como baja irritación para la piel.

Técnica anterior

El diclofenaco con hidroxietilpirrolidina que es una de las sales de diclofenaco tiene un punto de fusión menor que el diclofenaco sódico y es un medicamento adecuado para una preparación de absorción transdérmica (Documento de Patente 1). Asimismo, puesto que el diclofenaco con hidroxietilpirrolidina tiene mejor solubilidad en agua que el diclofenaco sódico y excelente compatibilidad con un material de base acuosa, se ha desarrollado hasta ahora una cataplasma que contiene diclofenaco con hidroxietilpirrolidina (Documento de Patente 2). Sin embargo, en general, la cataplasma tiene problemas tales como insuficiente absorción transdérmica del fármaco, y baja adhesividad a la piel.

Documento de Patente 1: Publicación de Patente Japonesa A 63-152372
Documento de Patente 2: Publicación de Patente Japonesa A 6-305958

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

Los objetos de la presente invención son resolver los problemas anteriormente mencionados y proporcionar un parche externo que contiene diclofenaco con hidroxietilpirrolidina que tiene una excelente absorción transdérmica del fármaco y baja irritación para a la piel, así como una excelente estabilidad del fármaco.

Medios para resolver los problemas

Como consecuencia de un amplio estudio de los autores de la presente invención para resolver los problemas mencionados anteriormente, los autores de la presente invención han demostrado que los problemas se resuelven combinando el fármaco y solubilizantes específicos para formar un parche oleoso y finalmente completaron la presente invención.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un parche externo oleoso que contiene diclofenaco con hidroxietilpirrolidina preparado laminando una capa adhesiva sobre un soporte, en donde dicha capa adhesiva se caracteriza por que comprende 5-50% en peso copolímero en bloque de estireno·isopreno·estireno, 20-50% en peso de una resina taquificante, 5-70% en peso de un agente suavizante, y 0,5-20% en peso de uno o más solubilizantes seleccionados entre N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol y dimetilsulfóxido como ingredientes esenciales, y 0,5-20% en peso de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina como ingrediente activo.

Efecto de la invención

Puesto que el parche externo de la presente invención comprende la composición mencionada anteriormente, la presente invención tiene efectos tales como proporcionar un parche que tiene una excelente absorción transdérmica de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina y poca irritación para la piel así como una excelente estabilidad de conservación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra el resultado del ensayo de permeabilidad en piel de rata in vitro en el Ejemplo de Ensayo 1.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La cantidad de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina de la presente invención es de 0,5-20% en peso, preferiblemente de1-10% en peso. Cuando la cantidad de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina es 0,5% en peso o menos, la eficacia farmacológica es insuficiente, y cuando la cantidad es 20% en peso o más, tiene efectos adversos en las propiedades físicas de la preparación tales como la cristalización del fármaco en la preparación.

Como solubilizantes de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina de la presente invención, se pueden utilizar uno o más agentes seleccionados entre N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol y dimetilsulfóxido. Entre ellos, se prefiere

especialmente propilenglicol. La cantidad es de 0,5-20% en peso, preferiblemente de 1-10% en peso. Cuando la cantidad es de 0,5% en peso o menos, se muestra una solubilidad insuficiente del fármaco en la preparación y por lo tanto causa los efectos adversos sobre las propiedades físicas de la preparación, tales como disminución en la absorción transdérmica o la cristalización del fármaco en la preparación. Asimismo, cuando la cantidad es 20% en peso o más, tiene efectos adversos sobre las propiedades físicas de la preparación, tales como aumento de la irritación para la piel y la disminución de la cohesión de los materiales de base.

La cantidad del copolímero en bloque de estireno·isopreno·estireno utilizado en la capa adhesiva de la presente invención es de 5-50% en peso, preferiblemente de 10-30% en peso. Cuando la cantidad es de 5% en peso o menos, surge el problema de que una insuficiente cohesión de la capa adhesiva conduce a la permanencia de los materiales de base sobre la piel, y cuando la cantidad es 50% en peso o más, se cohesiona demasiado causando la reducción de la adherencia o la disminución de la eficiencia en el procedimiento de amasado.

Por lo general, una resina taquificante se mezcla con el copolímero en bloque de estireno·isopreno·estireno para conferir adhesividad a la piel, y la cantidad es de 20-50% en peso, más preferiblemente de 20-35% en peso. Cuando la cantidad de la resina taquificante es inferior a 20% en peso, la propiedad de adherencia del parche externo se vuelve peor, y cuando la cantidad es mayor de 50% en peso, muestra demasiada pegajosidad y causa irritación física de la piel por el desprendimiento del parche de la piel. Los ejemplos de la resina taquificante utilizada en la presente invención son una o más resinas seleccionadas a partir de resinas de colofonia, resinas de terpeno, resinas de petróleo, resinas fenólicas, resinas de xileno y similares, y especialmente los ésteres de glicerol de colofonia hidrogenados y se prefieren las resinas de hidrocarburos alicíclicos saturados.

La capa adhesiva de la presente invención puede contener adicionalmente un agente suavizante tal como grasas y aceites, por ejemplo parafina líquida, vaselina y similares, cauchos líquidos, por ejemplo, polibuteno, poliisobutileno, poliisopreno y similares, y la cantidad es de 5-70% en peso, más preferiblemente de 20-60% en peso. Especialmente, se prefieren parafina líquida y polibuteno.

La presente invención puede contener adicionalmente potenciadores de la absorción transdérmica para potenciar la capacidad de absorción transdérmica del diclofenaco con hidroxietilpirrolidina. Específicamente, los potenciadores de la absorción transdérmica pueden incluir, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos tales como miristato de isopropilo, adipato de diisopropilo y similares, ácidos grasos superiores tales como ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido mirístico y similares, aminas tales como diisopropanolamina, trietanolamina y similares, y tensioactivos tales como monooleato de sorbitán, lauromacrogol y similares.

La capa adhesiva de la presente invención puede contener adicionalmente un polímero ácido. Cuando se añade el polímero ácido al parche oleoso de la presente invención, una parte o la totalidad de la sal de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina se convierte en una forma de ácido libre de diclofenaco, y por consiguiente se mejora la absorción transdérmica del fármaco. En cuanto al polímero ácido utilizado en la presente invención, el ácido poliacrílico es especialmente preferido y su cantidad es de 0,1-10% en peso, más preferiblemente de 0,1-5% en peso.

Además, en cuanto a los materiales de base utilizados en la presente invención, se seleccionan opcionalmente los materiales utilizados convencionalmente en la preparación de un parche, y se añaden adecuadamente según sea apropiado con el fin de controlar la adhesividad y la estabilidad de los materiales de base. En particular, pueden estar contenidos opcionalmente una cantidad apropiada de un polímero absorbente de agua tal como polivinilpirrolidona, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo y similares, una carga inorgánica tal como dióxido de titanio, sílices y similares, un antioxidante tal como dibutilhidroxitolueno y similares.

El soporte del parche oleoso de la presente invención es preferiblemente un material flexible y estirable incluyendo pero no limitado a una tela de poliéster tejida, una tela no tejida, una película de polímero de baja densidad y similares, y el material se puede seleccionar opcionalmente.

El revestimiento de liberación utilizado en la presente invención incluye materiales tales como tereftalato de polietileno, polipropileno, papel y similares. El revestimiento de liberación puede estar opcionalmente siliconado según sea apropiado para ajustar de manera óptima la fuerza de desprendimiento.

El parche oleoso de la presente invención se puede preparar mediante el siguiente método, por ejemplo. La solución de fármaco se prepara disolviendo diclofenaco con hidroxietilpirrolidina en los solubilizantes mencionados anteriormente mediante calentamiento. Por separado, el copolímero en bloque de estireno·isopreno·estireno, un agente suavizante (por ejemplo, polibuteno, parafina líquida y similares), una resina taquificante, y opcionalmente, un antioxidante, un polímero ácido y similares se mezclan calentando con agitación. A los materiales de base adhesivos se les añade la solución de fármaco, y la mezcla se agita hasta que la solución se vuelve uniforme. La capa adhesiva formada de este modo se extiende sobre un revestimiento por medio de un método conocido y se lamina sobre un soporte. A continuación, al cortar el parche en un tamaño y forma adecuados, se puede obtener el

parche externo de la presente invención. En este caso, la cantidad adecuada de la capa de adhesivo que se va a recubrir es de 50-400 g/m^2, preferiblemente de 100-200 g/m^2.

Ejemplos

Más adelante, la presente invención se explicará más específicamente con los Ejemplos siguientes, sin embargo, no se pretende que la presente invención se limite a los mismos de ningún modo. Los valores numéricos en los ejemplos son "% en peso" a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos

De acuerdo con el método mencionado anteriormente con las fórmulas de la Tabla 1, se preparó el parche oleoso de cada ejemplo.

Tabla 1

Composición/Ejemplo	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Diclofenaco con hidroxietilpirrolidina	5	5	5	5
N-metil-2-pirrolidona		3		3
Propilenglicol	5			
Dimetilsulfóxido			3	
Copolímero en bloque de estireno·isopreno·estireno	11	11	11	11
Éster de glicerol de colofonia hidrogenado	25	30	25	30
Resina de hidrocarburo saturado alicíclico			5	
Polibuteno	10	10	5	10
Parafina líquida	43,5	38,5	45,5	37
Dibutilhidroxitolueno	0,5	0,5	0,5	2
Lauromacrogol		2		
Trietanolamina				1
Poli(ácido acrílico)				1
Total	100	100	100	100

Ejemplo Comparativo

Utilizando el Ejemplo 1 del documento de patente 2 como referencia, se preparó el parche externo (cataplasma) del Ejemplo Comparativo 1 con la fórmula de la Tabla 2.

Tabla 2

Composición/Ejemplo Comparativo	Ej. Comp. 1
Diclofenaco con hidroxietilpirrolidina	1,3
Poliacrilato de sodio	4
Carboximetil celulosa de sodio	3
Gelatina	2
Polivinilpirrolidona	2
1,3-Butanodiol	20
Solución de D-sorbitol	20
Caolín	5
Óxido de titanio	0,5
Hidróxido de aluminio	0,8

Composición/Ejemplo Comparativo	Ej. Comp. 1
Ácido tartárico	0,3
Metilparabeno	0,1
Propilparabeno	0,05
Agua purificada	cantidad apropiada
Total	100

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de permeabilidad de la piel de la rata in vitro

Para estudiar la capacidad de absorción transdérmica de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina en el parche oleoso de la presente invención, se llevó a cabo el ensayo de permeabilidad en piel de rata in vitro en los Ejemplos 1-4 y el Ejemplo Comparativo 1. La piel abdominal extirpada de ratas Wistar se colocó en una celda de difusión de Franz, y cada preparación de ensayo que se había cortado en forma redonda (Φ14 mm) se aplicó a la misma. El lado receptor se cargó con solución salina tamponada con fosfato, y se hizo circular agua caliente de 37°C en la camisa de agua. Se tomaron muestras de la solución del lado receptor en cada momento de la evolución en el tiempo y se midió la cantidad de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina que penetraba la piel mediante cromatografía líquida.

Los resultados se muestran en la Figura 1.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de irritación cutánea primaria en conejos

Se llevó a cabo el ensayo de irritación primaria de la piel en los Ejemplos 1-4 y el Ejemplo Comparativo 1 por medio del método de Draize en conejos. A la piel intacta y erosionada del dorso de los conejos se le aplicó cada preparación de ensayo durante 24 horas y a continuación se retiró. Una, 24 y 48 horas después de la retirada de la preparación, la manifestación cutánea se evaluó visualmente de acuerdo con los criterios de evaluación de la Tabla 3, y se calculó la puntuación de irritación de cada preparación de ensayo. Los criterios de evaluación para la clasificación de irritación se muestran en la Tabla 3-1 y los resultados de las mediciones se muestran en la Tabla 3-2.

Tabla 3-1

Criterios de evaluación			
Formación de eritemas y escaras	Valor	La formación de edema	Valor
Sin eritema	0	Sin edema	0
Eritema muy suave	1	Edema muy suave	1
Eritema bien definido	2	Edema leve	2
Eritema moderado a severo	3	Edema moderado	3
Eritema grave a leve formación de escaras	4	Edema severo	4
Puntuación de irritación = [valor total una y 48 horas después de la retirada]/4 Evaluación de la irritación: irritación puntuación = 0; sin irritación, 0 < puntuación de irritación < 2; irritación leve, 2 ≦ puntuación irritación <5; irritación moderada, 5 ≦ puntuación irritación; irritación grave			

Tabla 3-2

Preparación del ensayo	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. Comp. 1
Puntuación de irritación	1,2	1,2	1,3	1,0	1,2

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo de estabilidad

En los Ejemplos 1-4 se evaluó la estabilidad del fármaco en el parche. Después de almacenar cada preparación de ensayo durante 6 meses a 40°C, la concentración de fármaco de la muestra recogida se midió mediante cromatografía líquida. La razón de fármaco residual (% de la cantidad inicial) de cada preparación después del almacenamiento se calculó utilizando la cantidad de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina en cada preparación antes del ensayo como cantidad inicial (100%). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Condiciones de almacenamiento	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4
Cantidad inicial	100,0	100,0	100,0	100,0
40°C - 6 meses	98,9	98,1	97,9	98,1

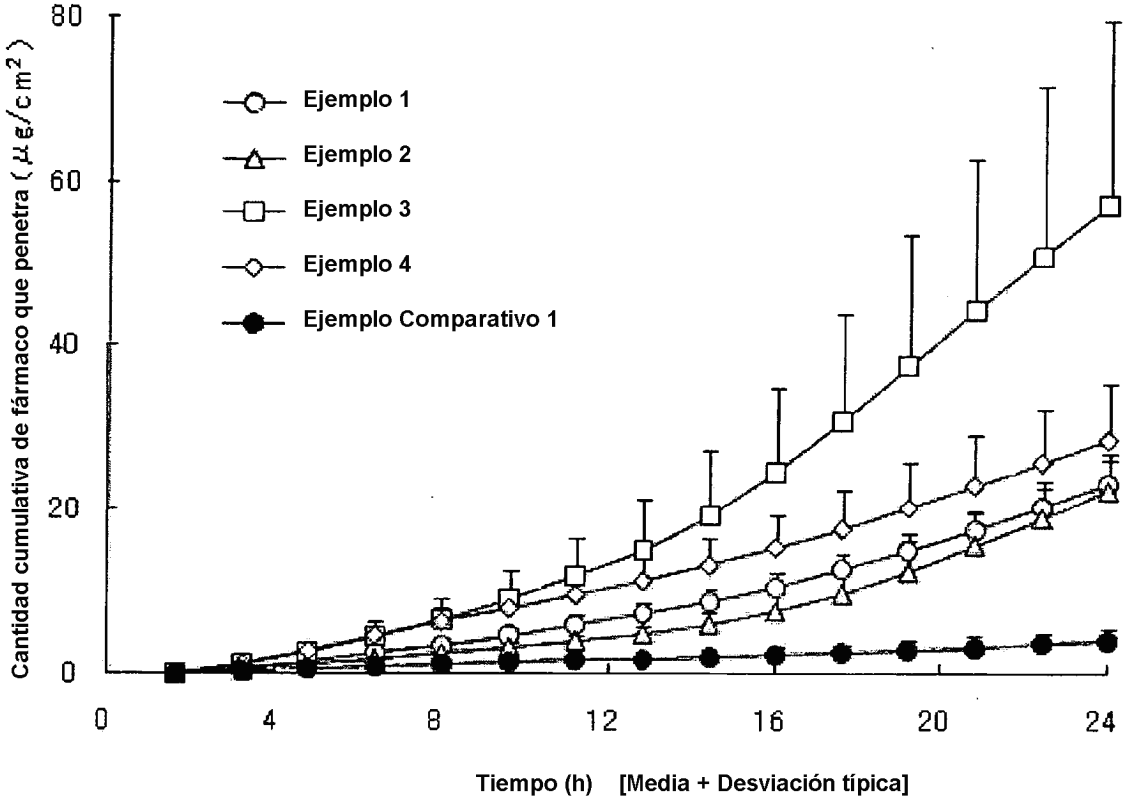
A partir de los resultados anteriores de cada ensayo, se encontró que el parche oleoso de la presente invención era tan segura como la cataplasma de la Ejemplo Comparativo y el parche mostró capacidad de absorción transdérmica mucho mayor que la cataplasma. También se encontró que el parche mostró muy excelente estabilidad del fármaco. Es decir, el parche externo oleosa que contiene diclofenaco con hidroxietilpirrolidina de la presente invención es un parche externo con una excelente capacidad de absorción transdérmica, seguridad y estabilidad del fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Un parche oleoso externo que contiene diclofenaco con hidroxietilpirrolidina preparado laminando una capa adhesiva sobre un soporte, en donde dicha capa adhesiva comprende 5-50% en peso de copolímero en bloque de estireno·isopreno·estireno, 20-50% en peso de una resina taquificante, 5-70% en peso de un agente suavizante, y 0,5-20% en peso de uno o más solubilizantes seleccionados entre N-metil-2-pirrolidona, propilenglicol y dimetilsulfóxido como ingredientes esenciales y 0,5-20% en peso de diclofenaco con hidroxietilpirrolidina como ingrediente activo.

2. El parche externo que contiene diclofenaco con hidroxietilpirrolidina de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha capa adhesiva contiene adicionalmente un polímero ácido.

Fig. 1


80
60
40
20
0
Cantidad cumulativa de fármaco que penetra (μg/cm²)
Ejemplo 1
Ejemplo 2
Ejemplo 3
Ejemplo 4
Ejemplo Comparativo 1
0
4
8
12
16
20
24
Tiempo (h) [Media + Desviación típica]